

(19)日本国特許庁 (JP)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-209761

(43)公開日 平成6年(1994)8月2日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>

C12M 3/00

識別記号

庁内整理番号

A

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平5-6369

(22)出願日 平成5年(1993)1月19日

(71)出願人 000003160

東洋紡績株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜2丁目2番8号

(72)発明者 上村 彰一

滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内

(72)発明者 気谷 康夫

滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社総合研究所内

(72)発明者 高杉 浩

滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社医薬研究所内

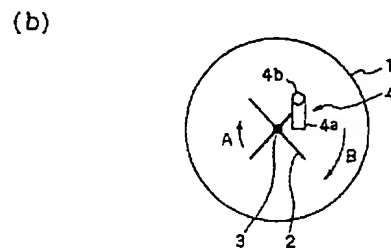
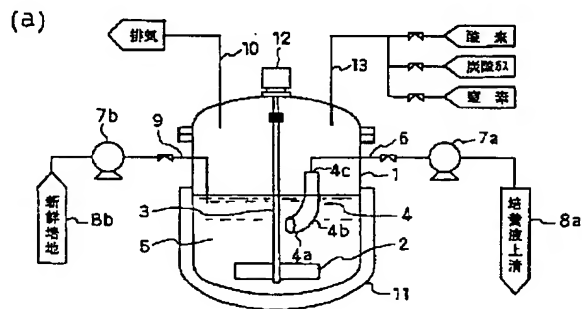
(74)代理人 弁理士 深見 久郎 (外1名)

(54)【発明の名称】細胞培養装置

(57)【要約】

【目的】 パーフュージョン培養において、培養環境を長期間、安定に維持して高密度培養を行なうことにより生理活性物質をより安価に生産するための細胞培養装置を提供する。

【構成】 培養槽1内に連続的に新鮮な培養液を供給しながら、細胞の代謝物の蓄積した培養液を培養槽1外に排出して回収する培養装置において、マイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞と培養液上清を連続的に分離する沈降分離管4を培養槽1内に設置し、沈降分離管4において培養液を導入する開口部4aは、培養液の攪拌による循環流の下流方向に向けられ、かつ沈降分離管4は少なくとも1ヵ所以上の屈曲部4bを有している。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 細胞をマイクロキャリア上に付着させて細胞培養槽内にて攪拌培養する系において、該細胞培養槽内に連続的に新鮮な培養液を供給しながら、該細胞の代謝物の蓄積した培養液を該細胞培養槽外に排出して回収する細胞培養装置において、マイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞と培養液上清を連続的に分離する沈降分離管を該細胞培養槽内に設置し、該沈降分離管により、マイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞を該細胞培養槽内に沈降させつつ培養液を通過させる流路が形成され、該流路において培養液を導入する開口部は、該培養液の攪拌による循環流の下流方向に向けられ、かつ該流路の少なくとも1ヵ所が曲げられていることを特徴とする、細胞培養装置。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、パーフュージョン培養を行なうための連続的細胞分離装置を有する細胞培養装置に関し、詳細には、付着性動物細胞をマイクロキャリア上に付着させて細胞培養槽内にて培養する系において、パーフュージョン培養を行なう際のマイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞と培養液上清とを連続的に分離するために培養槽内に設置された沈降分離管型の細胞分離装置を備える細胞培養装置に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 近年、バイオテクノロジー分野の技術的発展の結果、従来入手することが非常に困難であった各種の生理活性物質が、動物細胞の培養を介して生産され、利用されだしてきている。しかしながら、細胞培養による生理活性物質の生産は、一般に生産性が低く、コストが高くつくという欠点があった。

【0003】 パーフュージョン培養は、細胞の培養環境を安定した状態に保つことにより、高密度培養を実現し、生産性を高めてコストの問題を解決しようとするものであり、この培養技術確立に向けて種々の取組みがなされている。

【0004】 パーフュージョン培養において連続的に細胞と培養液とを分離する方法として、沈降分離のほか、連続遠心分離装置を用いる方法、スピンフィルタを槽内に設置する方法、UF膜またはMF膜を用いる方法等が提案されている。大別して、槽内で分離を行なって清澄液を得る方法と、培養液を培養槽外の分離装置に導いて分離し、細胞濃縮液を培養槽に戻す方法に分かれる。

【0005】 培養槽外で分離を行なう分離方法の場合（たとえば、遠心分離、膜またはフィルタによる分離等）、送液時のせん断力の影響により、マイクロキャリ

ア上から細胞が剥離して細胞に致命的なダメージを与える危険がある。また、膜またはフィルタによる分離では、目詰りによるフィルタエレメントの定期的交換または逆洗による目詰りの解消操作等が必要であり、操作や設備がより複雑となってしまう問題が存在する。

【0006】 スピンフィルタを培養槽内に設置して分離を行なう場合、設備が複雑化してしまうことに加えて、フィルタの目詰りに対して逆洗操作でこれを解消するしかなく、万一目詰りを取除けなくなった場合、パーフュージョン培養を継続することが不可能となる。

【0007】 これに対して、沈降分離は、マイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞と培養液とをそれぞれの比重差で分離するために、細胞に対するダメージが少ない。また、沈降分離は、分離設備の構造が簡単で目詰りの発生が起りにくい利点を有している。

【0008】 これまで付着性細胞のパーフュージョン培養では、沈降分離管によりセトリングゾーンを設けて、マイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞と培養液との分離を促進する方法が行なわれてきた

（文献 M. Butler et.al. : High Yields from Microcarrier Cultures by Medium Perfusion : J. Cell Sci. 61, 351-363, 1983 参照）。

【0009】 同文献に開示される沈降分離管は、培養液上の気液界面に対して垂直に設置され、培養液を導通する部分は沈降分離管の最下部で開口している。この気液界面に対して垂直に設けられた分離管内で、比重差により細胞と培養液とが分離される。

【0010】 しかしながら、この構造の分離管では、マイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞と培養液とを分離するために沈降分離管の内部セトリングゾーンに培養液乱れのほとんどない状態を形成させるべきところが、攪拌操作による培養液バルクの流動による乱れの状態を一部もしくは大部分沈降分離管内部セトリングゾーンに及ぼしてしまう。これが原因となってマイクロキャリアと培養液との比重差による分離の効率を著しく損い、マイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞を培養槽内に保持し、かつマイクロキャリアを含まない清澄な培養液を得ることが極めて困難な状態となってしまう。

【0011】 また、このような構造の分離管において、沈降分離管内に培養液バルクの乱れが及ぶのを防ぐ目的で、沈降分離管開口部の断面積を小さくすることも考えられるが、沈降分離管内に一端入ってしまったマイクロキャリアが堆積して、培養液バルクに戻れなくなる可能性が高く、その結果として沈降分離管内にマイクロキャリアが閉塞しさらには培養液採取ラインに流出してしまう。また、マイクロキャリアが沈降分離管内に堆積した場合、マイクロキャリアが培養液中に存在しているときと比較して、マイクロキャリアに付着した細胞の培養環境は局所的な溶存酸素やその他の栄養源の枯渇および老

廃物の蓄積等が予想され、高密度培養を目指す上で障害となる。

#### 【0012】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、上述の事情に鑑み、パーフュージョン培養において、培養環境を長期間、安定に維持して高密度培養を行なうことにより生理活性物質をより安価に生産するための培養細胞装置を開発することにある。

#### 【0013】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、高密度培養を実現するため、鋭意研究した結果、パーフュージョン培養において、マイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞を培養液上清と連続的に沈降分離する際に、攪拌による培養液の乱れを沈降分離管内で急速に減衰せしめて、清澄なセトリングゾーンを形成し得る沈降分離管を有する細胞培養装置を発明するに至った。

【0014】すなわち、本発明は、細胞をマイクロキャリア上に付着させて細胞培養槽内にて攪拌培養する系において、該細胞培養槽内に連続的に新鮮な培養液を供給しながら、該細胞の代謝物の蓄積した培養液を該細胞培養槽外に排出して回収する細胞培養装置において、マイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞と培養液上清を連続的に分離する沈降分離管を該細胞培養槽内に設置し、該沈降分離管により、マイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞を該細胞培養槽内に沈降させつつ培養液を通過させる流路が形成され、該流路において培養液を導入する開口部は、該培養液の攪拌による循環流の下流方向に向けられ、かつ該流路の少なくとも1ヵ所が曲げられていることを特徴とする。

【0015】攪拌培養は、通常、培養槽内に設けられた攪拌翼を回転させることでマイクロキャリアおよび細胞を含む培養液を浮遊混合させることにより実施される。

【0016】培養液を構成する栄養源は、塩類、糖類、ビタミン、アミノ酸および血清成分等が通常使用される。

【0017】本発明の細胞培養装置において、動物細胞、植物細胞、微生物細胞、ハイブリドーマ等の人工的操作によって生成された細胞等種々の細胞を培養することができるが、特に、本発明は付着性動物細胞の培養に適している。

【0018】培養された細胞の代謝物中には、生理活性物質等の有用物質が含まれており、これらを分離精製することで、医薬品等に利用することができる。

【0019】沈降分離管は、マイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞と培養液とを沈降分離して、マイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞を培養槽内に留め、培養液上清すなわち上澄だけを回収するために培養槽内に設置される。

【0020】沈降分離管は培養槽内の培養液中に一方の端を開口させ、他端を培養槽のノズルおよび送液ポンプ

等を経由して培養液上清回収用タンクまたはコンテナ等に配管もしくはチューブ等で接続することができる。培養液を送液ポンプにより所定の流量で抜取る際には、培養液は沈降分離管内に静かに導入される。マイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞は、培養液上清との比重差によって沈降分離され、培養液上清のみが沈降分離管から培養液上清回収用タンクもしくはコンテナへと選択的に送られる。

【0021】本発明において、攪拌による循環流は、たとえば攪拌翼を回転させることによって攪拌翼回転方向に生じる培養液全体の流れのことで、循環流の下流とは、培養液中で循環流の存在する点において、循環流が流れていく方向を示す。本発明の装置において、沈降分離管の培養液を導入する開口部は、この下流に向けて開口させられている。

【0022】以下、本発明の装置についてさらに詳細に説明する。図1は、本発明に従う細胞培養装置の一例について示す概略図である。図1(a)に示すように、本発明に従う細胞培養装置は、パーフュージョン培養を行なうための培養槽1を有し、培養槽1内に沈降分離管4が設置される。

【0023】沈降分離管4の上部は、培養液上清を培養槽1の外へ排出するため、排出口4cを介して回収配管6に導通している。培養液上清は、回収配管6を介してポンプ7aにより容器8aに回収される。

【0024】一方、沈降分離管4の下部は、培養液5内にある開口部4aで培養液5と導通している。

【0025】培養槽1内には、モータ12により駆動される攪拌翼2が設けられ、攪拌翼2を回転することで培養液5中のマイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞は均一に攪拌される。

【0026】また、この装置において容器8bに收容された新鮮培地は、ポンプ7bを介して配管9から培養槽1内に供給される。さらに、培養槽1内には、酸素を主成分とする混合ガスを供給するガス供給管13および培養槽1内から混合ガスを系外に排出するための排気管10が設けられるとともに、培養槽1の外側には温度調節用ジャケット11が設けられている。

【0027】さらに、沈降分離管4において、培養液5中に存在させられる部分は、屈曲部4bを有している。沈降分離管4において屈曲部4bから回収配管6に接続される排出口4cに向かう部分は、培養液5の液面に対してほぼ垂直か、または垂直に近い角度で設けられる一方、屈曲部4bから開口部4aの部分は、培養液5の液面に垂直な方向から液面の方に曲げられている。

【0028】このような屈曲部4bにより、図1(b)に示すように沈降分離管4の開口部4aは、攪拌翼2の回転方向(矢印Aで示す)に従う培養液の循環流(矢印Bで示す)に対して下流方向に向けられる。

【0029】開口部4aは、攪拌による流動状態を持込

みにくい位置に取付けられることが望ましく、培養槽1の半径方向では、攪拌回転軸3により近い位置に、特に攪拌回転軸3を中心として培養槽1の半径の $3/4$ 以内がより好ましい。また、培養槽1の高さ方向では、培養液5の液面により近い位置、特に攪拌翼2上端部から培養液5液面までの距離の $1/2$ 以上の位置に開口部4aを設けることが好ましい。

【0030】また、開口部の下流方向に向けられる方向は、たとえば図2に示すように、循環流による流線20の接線方向(矢印Cで示す)にほぼ等しく設定することができ、分離管の開口が循環流に対向しなければ、接線方向からずれた方向(たとえば矢印DおよびEで示す)に開口部が向けられていてもよい。

【0031】開口部4aは、攪拌による流動状態を沈降分離管4内に持込みにくい構造であることが望ましく、また沈降分離管4内に流入したマイクロキャリアが内部に堆積しにくい構造であることが望ましい。このような構造として図3に示すように、開口部付近が培養液液面に対して斜め方向に傾斜しているものが好ましい。

【0032】また、図3(a)のように、開口部の対向する管壁をほぼ平行に形成するか、または、図3(b)のように開口部近傍での乱れ、渦を発生させにくいラッパ状にすることで、培養液バルクの流動状態の持込みを最小限にすることができる。

【0033】また、沈降分離管内にマイクロキャリアが堆積することがなければ、図3(c)のように開口部の内径に対して内部の管内径を徐々に拡大した形状も差支えない。また、図3(d)に示すように開口部に分離板31を設けたものや、図3(e)に示すように沈降分離に必要な断面積を得るため、複数の開口部を有する形状等を利用することもできる。

【0034】開口部付近の傾斜は、攪拌循環流の流線に沿った角度が好ましいが、図4に示すような培養液液面に対する開口部の仰角 $\alpha$ が、 $5 \sim 80^\circ$ の範囲内であることがより好ましい。仰角が $5^\circ$ 未満の場合、沈降分離管に流入したマイクロキャリア等が堆積しやすくなり、一方、 $80^\circ$ を超えると攪拌による培養液の乱れを減衰させる効果が低下してくる。

【0035】開口部の断面形状は、円形が一般的であるが、楕円、トラックフィールド形、矩形等でも差支えない。

【0036】また、図3に示す沈降分離管では、培養液上清を沈降分離管の上端から排出する構造となっているが、たとえば図5に示すように沈降分離管の側部から培養液を排出する構造としてもよい。

【0037】以上により具体的に示された沈降分離管により、マイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞を培養槽内に沈降させつつ培養液を通過させる流路が形成される。この流路において培養液を導入する開口部は培養液の攪拌による循環流の下流方向に向けら

れ、かつ流路の少なくとも1カ所が曲げられている。

【0038】

【作用】沈降分離管で形成される流路に1カ所以上の曲げられた部分を形成することで、培養液バルクから持込まれた乱流を急速に減衰せしめ、曲げられた部分から上部に液乱れの全くないセトリングゾーンを形成することができる。

【0039】また、沈降分離管の開口部は攪拌による循環流の下流方向に向けられているので、循環流が直接沈降分離管に入ってくることが防止され、培養液バルクの流動状態の影響を沈降分離管内部に及ぼしにくくしている。

【0040】曲げられた部分の数は、多いほど完全に液乱れを減衰し得るが、培養槽内の内容積に制限があるため、3カ所以内がより現実的である。コンパクトに曲げられた沈降分離管の一例を図6に示す。図6に示すように沈降分離管による流路を螺旋状に形成することも、曲げられた部分を1カ所以上設けるという技術範囲の中に含まれる。

【0041】セトリングゾーンの断面積は、培養液の液抜き線速度が分離しようとするマイクロキャリアの粒子終末速度を上回らないように設計される。

【0042】セトリングゾーンの長さは、攪拌による培養液の乱れの強度や開口部の構造、屈曲部の数、形状等により影響されるが、セトリングゾーンの相当径の $0.01 \sim 100$ 倍、特に $0.1 \sim 10$ 倍の範囲が好ましい。

【0043】

【実施例】次に実施例によって、さらに詳しく本発明を説明する。

【0044】1. 5L容量のスピナーフラスコに、PBS 1.5LおよびPBSに膨潤したマイクロキャリア9g (CultiSpher - GL / Hyclone Lab.) を入れ、マイクロキャリア濃度 $6 \text{ g/L}$ に調整した。穏やかに攪拌( $50 \text{ rpm}$ )してマイクロキャリアがフラスコ内に均一に分散した状態とした。図3(a)、(b)および

(c)に形状をそれぞれ示す沈降分離管をガラスでそれぞれ試作し、それぞれをスピナーフラスコ内のPBS液内に沈降分離管開口部が導通するように設置した。沈降分離管上部の液抜き取り口にチューブを接続し抜取った液がペリスタルティックポンプを介してスピナーフラスコに戻るよう、チューブの他端をスピナーフラスコの液入口ノズルに接続した。

【0045】PBS供給速度および液抜き速度が $3.6 \text{ ml/min}$ (パーフュージョン速度:P. R. = 3.5相当)となるように、ペリスタルティックポンプの回転速度を設定した。スピナーフラスコの温度を $37^\circ\text{C}$ に調節しながらポンプを3時間ほど運転して、沈降分離管内のマイクロキャリアを含むPBS溶液の流動状態を目視で確認した。

【0046】沈降分離管の開口部を攪拌循環流の下流方向に開口させ、開口部が培養液の液面に対して傾斜し、かつ管に屈曲部を1カ所設けた図3(a)の分離管を用いた場合、沈降分離管内の屈曲部より培養槽側でマイクロキャリアを含む比較的激しい流動状態を観測したが、屈曲部より培養槽出口側ではマイクロキャリアの全く存在しない清澄なセトリングゾーンが形成され、本発明による沈降分離管が十分なマイクロキャリア分離性能を有することを確認した。また、屈曲部の傾斜したところへのマイクロキャリアの堆積はほとんど発生しなかった。さらに、図3(b)および(c)の形状の沈降分離管も同様にテストした結果、図3(a)と全く同じ結果が得られた。

【0047】次に、上記テストで良好な結果を得た沈降分離管を用いて、実際のパーフュージョン培養実験を行ない、実培養でのマイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞の分離性能や細胞の増殖性を検討した。

【0048】ヒト $\alpha$ -PA(組織性プラスミノゲン活性化因子)生産能を有する組み換えCHO細胞を、本発明による連続的細胞分離装置を設置してパーフュージョン培養が実施できる仕様とした1.5L容量培養槽を用いて培養した。沈降分離管には、図3(a)に示した形状のものをを使用した。

【0049】新鮮な培地の連続的供給と、培養液上清の連続的回収は、ペリスタルティックポンプにより所定の培地供給速度および培養液回収速度(パーフュージョン速度=P.R.)となるように、ポンプ回転数を設定して行なった。培地には、極東製薬製のITES添加e-RDF培地を、マイクロキャリアにはHyclone社

製のCultiSpher-GLを6g/Lの濃度で利用した。

【0050】培養温度は37℃とし、攪拌速度は35rpmとした。培養液中、槽内に挿入したDOセンサにより、培養液の溶存酸素濃度を監視し、酸素不足とならないようにシリコンチューブを経由して間接的に酸素を供給した。

【0051】播種時の細胞密度は、 $1.2 \times 10^4$  個/mlであった。培養開始時(day 0~4)は培地交換を行なわず、day 4より徐々にパーフュージョン速度を上げる手順を踏んで(day 4~6:P.R.=0.5, day 6~8:P.R.=1.0, day 8以降P.R.=1.5)パーフュージョン培養を実施した。

【0052】表1に培養の成績を示すが、細胞の増殖に関して極めて順調な成績が得られ、13日目には $1 \times 10^4$  個/mlの細胞密度に到達した。その後も同レベルの細胞密度を2週間以上にわたって維持できた。この間、培養液上清回収コンテナにはマイクロキャリアの混入は認められず、本発明による沈降分離管が目的の機能を十分に発揮していたことが明らかになった。また、屈曲部の傾斜したところでのマイクロキャリアの堆積は本培養期間中発生しなかった。

【0053】なお、上記の沈降分離管は、実際に培養する細胞、使用するマイクロキャリア等、培養条件により変更されるものであり、本発明の細胞培養装置は上記の具体的な沈降分離管形状を用いた実施例に限定されるものではない。

【0054】

【表1】

d a y s	細胞密度 (個 / m l)	P. R.
0	$1.2 \times 10^5$	0
2	$1.9 \times 10^5$	0
4	$2.8 \times 10^5$	0
6	$5.4 \times 10^5$	0.5
8	$2.3 \times 10^6$	1.0
10	$6.1 \times 10^6$	1.5
12	$1.1 \times 10^7$	1.5
14	$1.3 \times 10^7$	1.5
16	$1.6 \times 10^7$	1.5
18	$1.4 \times 10^7$	1.5
20	$1.7 \times 10^7$	1.5
22	$1.6 \times 10^7$	1.5
24	$1.8 \times 10^7$	1.5
26	$1.4 \times 10^7$	1.5
28	$1.2 \times 10^7$	1.5
30	$1.3 \times 10^7$	1.5

播種

パーフュージョン  
開始

培養終了

## 【0055】

【比較例】実施例と同様に、1.5 L容量のスビナーフラスコに、PBS 1.5 LおよびPBSに膨潤したマイクロキャリア9 g (CultiSpher - GL / Hyclone Lab.) を入れ、マイクロキャリア濃度6 g/Lに調整した。穏やかに攪拌(50 rpm)してマイクロキャリアがフラスコ内に均一に分散した状態とした。

【0056】図7に形状を示す沈降分離管をガラスでそれぞれ試作し、それぞれをスビナーフラスコ内のPBS液内に沈降分離管開口部が導通するよう設置した。沈降分離管上部の液抜き取り口にチューブを接続し、抜取った液がペリスタルティックポンプを介してスビナーフラスコに戻るようチューブの他端をスビナーフラスコの液入口ノズルに接続した。

【0057】PBS供給速度および液抜き速度が3.6 ml/min (パーフュージョン速度:P. R. = 3.5相当)となるように、ペリスタルティックポンプの回転速度を設定した。スビナーフラスコの温度を37°Cに調節しながらポンプを3時間程度運転して、沈降分離管

内のマイクロキャリアを含むPBS溶液の流動状態を目視で確認した。

【0058】沈降分離管の開口部が攪拌循環流の下流方向に開口せず、かつ管に屈曲部が存在しない図7(a)では、沈降分離管内全域にマイクロキャリアを含む比較的激しい流動状態を観測し、清澄なセトリングゾーンは形成されなかった。沈降分離管の上部に行くに従い液の乱れ速度は徐々に減少する傾向は見られるが、スビナーフラスコの液抜き取り口チューブ内にはマイクロキャリアが多数存在し、マイクロキャリアの連続分離装置としては機能することができなかった。

【0059】沈降分離管の開口部が攪拌循環流の下流方向に開口しているが、管に屈曲部が存在しない図7

(b)では、沈降分離管内にわずかに清澄なセトリングゾーンを形成し得たが、液乱れを十分に減衰させることができず、不規則なマイクロキャリアの巻上がりが観測された。スビナーフラスコの液抜き取り口チューブ内のマイクロキャリアは、図7(a)を用いた場合に比べて減少していたが、完全に分離することはできなかった。

【0060】

【発明の効果】本発明の細胞培養装置では、培養槽内部に設置した沈降分離管の開口部が、攪拌循環流の下流方向に向けて開口されていることにより、培養液バルクの流動状態の影響を沈降分離管内部に及ぼしにくくしている。また、沈降分離管により形成される流路に少なくとも1ヵ所以上曲げられた部分を形成することにより、沈降分離管内に進入したマイクロキャリアを含む培養液の乱れを急速に減衰せしめることができる。

【0061】これらの2段階の作用によってマイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞と培養液上清とを分離することが可能になり、実質的にマイクロキャリアおよびマイクロキャリアに付着した細胞を含まない培養液上清を得ることができる。

【0062】本発明の装置は、フィルタなどの必然的に目詰りを起こす要因を持つ分離装置ではなく、単純な管状構造のため、高い細胞密度と培養期間が長期に及ぶパーフュージョン培養で特に有利であり、このため生理活性物質等を効率よく生産することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明に従う細胞培養装置の一例を示す概略図

である。

【図2】本発明において沈降分離管の開口部が設けられる方向を示す概略図である。

【図3】本発明の細胞培養装置に用いられる沈降分離管の具体例を示す概略図である。

【図4】本発明において開口部が培養液液面に対して所定の角度 $\alpha$ で傾斜した沈降分離管を示す概略図である。

【図5】本発明において管の側部から培養液を排出する沈降分離管の一例を示す概略図である。

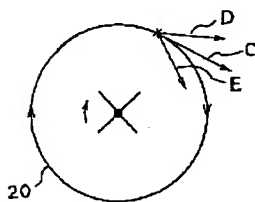
【図6】本発明において培養液の流路が螺旋状となった沈降分離管の一例を示す概略図である。

【図7】比較例として用いた沈降分離管の概略図である。

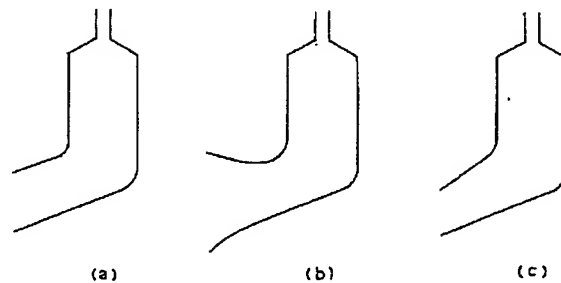
【符号の説明】

1. 培養槽 2. 攪拌翼 3. 攪拌回転軸 4. 沈降分離管 4a. 開口部  
4b. 屈曲部 4c. 排出口 5. 培養液 6. 回収配管 7a. ポンプ 7b. ポンプ 8a. 容器 8b. 容器  
9. 配管 10. 排気管 11. 温度調節用ジャケット 12. モータ 13. ガス供給管 20. 流線  
31. 分離板

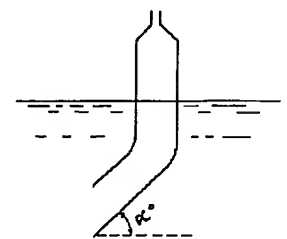
【図2】



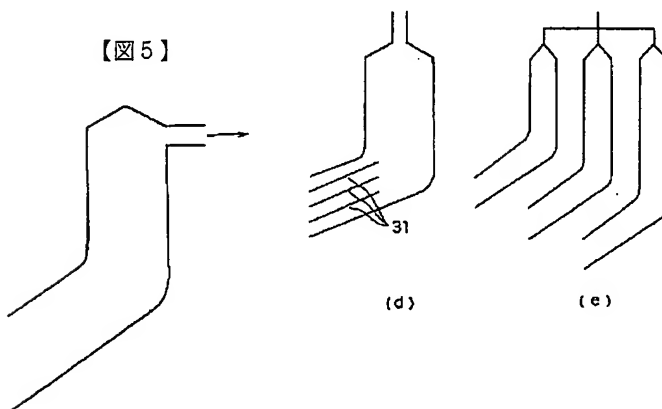
【図3】



【図4】



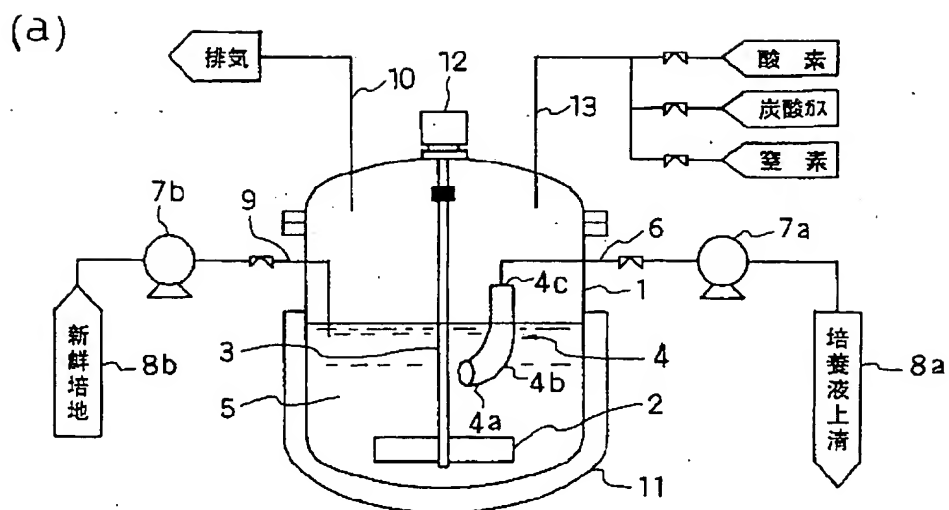
【図5】



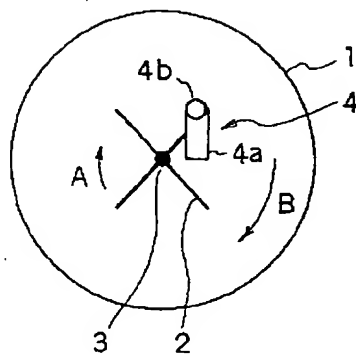
【図6】



【図1】



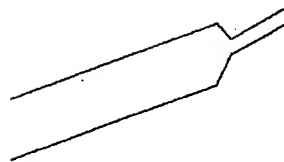
(b)



【図7】



(a)



(b)